ITEM 322 : DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE

RÈGLES GÉNÉRALES DE PRESCRIPTION

PHARMACOLOGIE

Pharmaco-cinétique

= Cinétique des concentrations plasmatiques : **absorption, distribution, métabolisme** et **élimination.**
- **« Système ADME ».**
- **Biodisponibilité** = vitesse et fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation sanguine.
- **Volume apparent de distribution** : limité au secteur intravasculaire, ou de distribution plus large (médicaments à forte diffusion).
- **Fixation aux protéines plasmatiques** : fraction libre (active)/fraction liée.
- **Voies métaboliques impliquées** : isoenzymes hépatiques des cyctochromes P450, Pgp…
- **Demi-vie d'élimination.**

➔ En cas d'implication de transporteurs d'influx ou d'efflux dans l'une des phases pouvant donner lieu à une saturation du processus : **pharmacocinétique non linéaire** (les concentrations n'augmentent pas proportionnellement avec la dose administrée).

Paramètres	
	- **Concentration résiduelle** = avant ré-administration du médicament. - **Concentration au pic.** - **Aire sous la courbe des concentrations** (ASC ou AUC).

Pharmaco-dynamique

= Effets thérapeutiques souhaités (efficacité) et effets toxiques indésirables (sécurité) du médicament sur l'organisme : **effet clinique, biologique** ou **sur un paramètre intermédiaire.**
- **Marge thérapeutique** = index thérapeutique : intervalle des doses ou des concentrations correspondant à l'efficacité souhaitée pour un niveau de toxicité acceptable.

ÉLEMENTS A PRENDRE EN COMPTE

Liés au patient

- **Âge** : vulnérabilité pour les âges extrêmes.
- **Sexe** : risques spécifiques (notamment pour la femme en âge de procréer).
- **IMC** : adaptation de la posologie au poids.
- **Comorbidité** et **traitements** : risques d'interaction.
- **Grossesse** éventuelle et terme.
- **Fonction rénale :** estimation selon Cokcroft ou CKD-EPI, adaptation des posologies.
- **Maladie hépatique** : facteur V et albumine, adaptation des posologies (moins précises que pour la fonction rénale).
- **Allergies connues** à certains médicaments (antibiotiques).
- **Niveau socio-économique** : prix du médicament, remboursement, mutuelle complémentaire.
- **Fonction intellectuelle, cognitive** : compréhension, observance.
- **Habitudes alimentaires**, **toxiques** (alcool, tabac), **automédication, prises de compléments alimentaires.**
- **Terrain génétique (pharmacogénétique).**

Liés à la maladie

- **Diagnostic certain.**
- **Objectif cliniquement pertinent** : traitement symptomatique, curatif, palliatif, préventif, substitutif ou à visée diagnostique (produit de contraste).

Liés au médicament

- **Niveau de preuve** de la démonstration et de son indication.
- **Quantité d'effet** : réduction du risque relatif par le médicament.
- **Pharmacocinétique** : biodisponibilité orale, interaction avec l'alimentation (prise à distance ou pendant les repas), volume de distribution, fixation protéique (si **> 90 %** (**AVK, AINS**…) : nombreux risques d'interaction), métabolisme hépatique (et induction/inhibition), demi-vie d'élimination (élimination complète en 5 demi-vies), élimination rénale, digestive ou mixte, choix de la forme galénique la plus adaptée, existence de génériques.
- **Pharmacodynamique** : indication, contre-indications, précautions, effets indésirables.
- **Marge thérapeutique.**
- **Interactions médicamenteuses** (avec des traitements prescrits et automédication).

ADAPTATION À UNE INTERVENTION CHIRURGICALE OU UN GESTE INVASIF PROGRAMMÉ

ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

- La plupart des gestes sont réalisables sous **aspirine** : sauf neurochirurgie, chirurgie périmédullaire ou intra-oculaire.
- Chez un patient coronarien sous vlopidogrel, un relais par aspirine doit être effectué si acte réalisable sous aspirine.
- La plupart des gestes invasifs ou chirurgicaux ne sont pas réalisables sous **bi-anti-agrégation plaquettaire.**

➞ Une **endoscopie digestive à visée diagnostique** (± biopsies superficielles) peut être fait sous **bi-antiagrégation.**

	Risque thrombotique majeur ➞ Bi-antiagrégation plaquettaire Stent nu **< 4 semaines** ou actif **< 6 mois** SCA **< 6 semaines**	**Risque thrombotique faible** ➞ Monothérapie antiagrégant Stent nu **> 4 semaines** ou actif **> 6 mois** SCA > **6 semaines**
Geste invasif à risque hémorragique faible ou modéré	- Maintien de la bi-anti-agrégation. - Report du geste. - Discussion pluridisciplinaire pour l'arrêt du 2e antiagrégant, aspirine toujours maintenue.	- Maintien de la monothérapie.
Geste invasif à risque hémorragique élevé	➞ **Non réalisable sous bi-antiagrégation.** - Report du geste. - Discussion pluridisciplinaire pour l'arrêt du 2e antiagrégant, aspirine toujours maintenue.	- Maintien de l'aspirine. - Si monothérapie par clopidogrel ➔ substitution par aspirine.

Arrêt d'un antiagrégant	- **Clopidogrel/ticagrélor** : délai d'arrêt de **5 jours** avant l'acte invasif. - **Prasugrel** : délai d'arrêt porté à **7 jours** avant l'acte invasif. - **Aspirine** (rarement arrêté) : délai de **5 jours** (voire **3 jours** en cas de risque thrombotique majeur). - Reprise le lendemain de l'acte ± **dose de charge de clopidogrel** si risque thrombotique élevé.

AVK

Geste à risque hémorragique faible	= **Réalisable sous AVK** après **contrôle de l'INR** (compris entre 2 et 3). - **Chirurgie cutanée.** - **Chirurgie de cataracte.** - Certains actes de **chirurgie bucco-dentaire** : soins conservateurs, détartrage, avulsion dentaire simple. - **Endoscopie digestive** à visée diagnostique.	
Geste à risque hémorragique élevé	= Nécessite un arrêt des AVK : **objectif d'INR < 1,5** (ou **< 1,2 en neurochirurgie**).	
	Risque thrombo-embolique faible	= FA sans antécédent embolique ou maladie thrombo-embolique à risque modéré. - **Arrêt des AVK** en pré-opératoire sans relai par héparine. - **Reprise des AVK** dans les **24 à 48 h** après l'intervention. - Anticoagulation par héparine à dose curative si reprise des AVK impossible.
	Risque thrombo-embolique élevé	= Valve mécanique, FA avec atcd embolique, maladie thrombo-embolique à haut risque. - Arrêt des AVK à **J-5** (Previscan®, Coumadine®) ou **J-4** (Sintrom®) avant l'intervention. - Relai par **héparine à dose curative** (HNF ou HBPM) à **J-3** avant l'intervention. - Arrêt de l'héparine à **J-1** : à **24 h** si HBPM, à **8-12h** si HNF SC ou à **4-6h** si HNF IVSE. - Contrôle de l'INR le soir avant l'intervention : **vitamine K** *per os* si INR > 1,5. - Reprise de **l'héparine à dose curative** > **6 h** si risque hémorragique contrôlé. - Reprise de **l'héparine à dose préventive** > **6 h** si risque hémorragique non contrôlé, avec passage à dose curative dès que possible. - **Relais par AVK** le plus rapidement possible (dès J1 si possible).

AOD

Gestion péri-opératoire calquée sur celle des AVK mais relais héparine à dose curative non recommandée chez les patients à risque thrombo-embolique élevé car surrisque hémorragique potentiel.

Geste à risque hémorragique faible	- Arrêt du traitement **24 h** avant le geste. - Reprise du traitement à **> 6 h** après le geste.
Geste à risque hémorragique élevé	- Arrêt du traitement **3 jours** avant le geste (ou 4 jours avant si dabigatran). - Si risque thrombotique élevé : relais **héparine à dose curative** dans les **12-24 h** suivants l'arrêt. - Reprise du traitement **> 6 h** après l'opération si risque hémorragique contrôlé.

AUTRES

Médicaments cardio-vasculaires	- **β-bloquant, inhibiteur calcique, statine, dérivé nitré, amiodarone** : poursuivi. - **Diurétique** : non pris le matin de l'intervention. - **IEC/ARA2** : . **Arrêt** à 12-24 h avant l'intervention si prescrit à visée anti-hypertensive. . **Poursuivi** si prescrit en traitement de fond de l'insuffisance cardiaque.
Corticoïdes	- Maintien et reprise précocement après l'intervention. - **Opothérapie substitutive par hydrocortisone** : à 25 à 75 mg/j si chirurgie mineure/modérée ou à 50 mg/6 h si chirurgie majeure, jusqu'à 48-72h en post-opératoire.
Antidiabétique	- **Metformine** (risque d'acidose lactique) : chirurgie modérée/majeure ou acte invasif nécessitant l'injection de PDC ➞ arrêt dans les 12-24h avant l'acte et reprise dans les 48 h. - **Autres ADO** : arrêt la veille au soir et le matin (risque d'hypoglycémie lors du jeûne).

- **Anti-parkinsonien, anti-épileptique, psychotrope** : poursuivi.
- **Jeun pré-opératoire** : prise orale des traitements habituels avec un verre d'eau 2 h avant intervention.

	Traitements à visée psychiatrique : maintenu généralement pour éviter une décompensation : - Certaines interactions entre antidépresseurs et médicaments anesthésiques/analgésiques (tramadol) peuvent entraîner des effets indésirables graves comme les **syndromes anticholinergique et sérotoninergique**. - IMAO anciens peuvent interagir avec les vasoconstricteurs ➔ évaluation spécifique avec le psychiatre pour arrêt ou relais.

PHARMACO-GÉNÉTIQUE

- **Pharmacogénétique** = étude de l'influence du génotype sur la réponse au médicament (**phénotype**) afin d'en anticiper l'efficacité ou la tolérance et d'individualiser le traitement en termes de molécule, posologie ou traitements associés.
- **Pharmaco-génomique** = variations interindividuelles des séquences génétiques (**génotype**).
- **Phénotype** = inclue l'activité des protéines impliquées dans la pharmacocinétique (« métaboliseur lent » ou « ultra-rapide »).

IMPACT DES MUTATIONS	Gènes cibles		= Gènes codant pour des enzymes du métabolisme, des transporteurs membranaires et des récepteurs des médicaments, faisant l'objet d'un polymorphisme se traduisant par des différences phénotypiques dans l'intensité et/ou la cinétique de l'effet des médicaments.
	Patient à risque		= Patients situés aux extrémités de la distribution de l'intensité d'un effet thérapeutique ou indésirable : - **Métaboliseur lent** : porteur de 2 allèles déficients (**PM = *poor metabolizer***). - **Métaboliseur intermédiaire** : normal (**EM = *extensive metabolizer***). - **Métaboliseur rapide** : porteur de copies multiples d'allèles actifs (**UM = *ultra metabolizer***).
		Cytochrome P450	- 2C9 (25 % des médicaments) : mutation 2 ou 3 ➞ 6 % de métaboliseurs lents. - 2C19 (20 % des médicaments) : . Mutation 2 ou 3 ➞ 2 % de métaboliseurs lents. . Mutation 17 ➞ 4 % de métaboliseurs rapides. - 2D6 (10 % des médicaments) : . Mutation 3-6, 9, 10, 41 ➞ 8,5 % de métaboliseurs lents. . Mutation 1-2 xN ➞ 2 % de métaboliseurs rapides.
	Impact quantitatif		- Mesure de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique chez les sujets mutés (AUC^{PM} ou AUC^{UM}) et sauvages (AUC^{EM}) : variation d'un facteur 2 à 3 par rapport aux sujets EM. - Retentissement sur l'effet du médicament = selon la relation concentration-effet et l'intensité de l'effet observé chez les patients EM : modification d'intensité ou de fréquence des effets variable d'un facteur 2-3.
	Limites		- La prédiction de la concentration ne permet pas une prédiction directe absolue des effets : variabilité des effets pour une concentration donnée, marge d'incertitude de la prédiction de concentration.
INTERETS	- **Éviter l'emploi d'un médicament** : aminoside chez les patients prédisposés à la surdité, statine et myopathie (OATP1B1), codéine et effet antalgique (CYP2D6)… - **Assurer l'efficacité du traitement** : éradication d'*H. pylori* par IPP-antibiotiques chez le métaboliseur rapide CYP2C19… - **Réduire la prescription d'examens complémentaires de suivi** : prescription d'INR sous AVK…		
	Exemple pour la gestion des AVK		- La dose d'ACK est corrélée aux génotypes 2C9 et VKORC1. - La connaissance du génotype 2C9 et VKORC1 permet de réduire les hospitalisations pour toute cause dans les 6 premiers mois de traitement et de 30 % les hospitalisations pour saignement ou thrombose. - Le génotypage permettrait d'éliminer l'influence du polymorphisme sur le délai pour atteindre un INR stable et sur le risque de saignement.
EN PRATIQUE	= Recommandation de génotypage dans le RCP avant l'instauration de traitement. - **Abacavir** : recherche de l'allèle **HLA B* 5701.** - **Carbamazépine** : recherche de l'allèle **HLA B* 5701** et **HLA A* 3101.** ➞ L'allèle HLA B*5701 augmente le risque d'hypersensibilité : x 8 pour l'abacavir, x 8-60 % pour la carbamazépine. - **Azathioprine** et **6-mercaptopurine** : recherche de **mutation du gène TPMT** (TPMT* 2, 3A, 3B et 3C). ➞ Impact sur la toxicité : réduction de 30-50 % de la dose pour les hétérozygotes et de 90 % pour les homozygotes.		
ONCOGENETIQUE	= Détermination des caractéristiques de chaque tumeur afin de préciser le diagnostic, d'identifier les anomalies en cause et de les traiter par une thérapie ciblée. - **Séquençage à haut débit** : recherche de mutations responsables ou induites par la tumeur ➞ carte d'identité tumorale. ➞ 17 thérapies ciblées peuvent être prescrites en France : cancer du sein, de l'estomac, du colon, du poumon, leucémie myéloïde chronique, leucémie aiguë lymphoblastique, tumeur stromale gastro-intestinale…		
	Objectifs		- **Thérapeutique adaptée à chaque patient** : meilleure efficacité de prise en charge et meilleure qualité de vie (moins d'effets indésirables des thérapies ciblées par rapport aux chimiothérapies). - **Marqueurs d'efficacité des traitements** et de **pronostic de la maladie.**

SUJET OBÈSE

OBESITE	Particularités	Définie par un IMC > 30 kg/m². = Modification de la pharmacocinétique et pharmacodynamie par rapport au sujet normal. - Non modifiée de façon linéaire avec le poids. - Difficile à prédire : ajustement sur le poids non systématique. - Posologie des médicaments relativement empirique.

<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td>Spécificités pharmaco-cinétiques</td><td colspan="2">L'obésité peut affecter toutes les étapes de la pharmacocinétique d'un médicament :
- Absorption : altérée, surtout après une chirurgie bariatrique.
- Liaison aux protéines plasmatiques : modifiée, notamment en cas de dénutrition.
- Diffusion : perturbée pour les voies intra-musculaires et sous-cutanées.
- Distribution : influencée par une masse grasse accrue ; attention au relargage de médicaments lipophiles lors d'une perte de poids rapide.
- Métabolisme : réduit, en particulier via une baisse d'activité du cytochrome P450 3A4 ; risque d'insuffisance hépatique en cas de stéatose.
- Élimination : potentiellement ralentie, surtout par voie rénale, allongeant la demi-vie du médicament.</td></tr>
<tr><td>Spécificités pharmaco-dynamiques</td><td colspan="2">L'effet des médicaments peut être altéré en cas d'obésité, comme une résistance à l'insuline qui peut nécessiter des doses plus élevées de médicaments hypoglycémiants pour obtenir l'effet attendu.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Modalités de prescription</td><td colspan="2">= Variable selon le médicament, cité dans le RCP.
- Choix de la posologie initiale : dépend de l'absorption et de la distribution du médicament.
- Choix de la posologie d'entretien : dépend de la distribution et de la clairance du médicament.
➔ Les sujets obèses sont à risque polypathologique : vérifier la fonction rénale et hépatique.</td></tr>
<tr><td>À posologie standard</td><td>= Concerne les médicaments ayant une affinité particulière pour un tissu, quelle que soit la distribution, et les médicaments à marge thérapeutique non étroite.
- En cas de non-efficacité : ne pas augmenter au-delà des doses recommandées ➔ changement de classe ou ajout de traitement (identique à la population générale).</td></tr>
<tr><td>À posologie adaptée au poids</td><td>= Concerne les molécules lipophiles : distribution homogène dans l'organisme.
- Dose d'entretien variable selon les mécanismes d'élimination.
- En cas de marge thérapeutique étroite : surveillance rapprochée avec marqueurs de surveillance à court terme.</td></tr>
<tr><td>Adaptée à la surface corporelle</td><td>= Concerne les médicaments à distribution augmentée davantage du fait d'une distribution dans les tissus non adipeux : molécules hydrophiles, chimiothérapie.
- Adapter une prescription au poids corporel total peut entraîner un surdosage, surtout pour les médicaments hydrophiles.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CHIR BARIATRIQUE</td><td colspan="3">- Technique restrictive : partition ou exérèse d'une partie de l'estomac.
- Technique de malabsorption : by-pass/shunt de l'intestin grêle de longueur variable.</td></tr>
<tr><td>Effet sur le médicament</td><td colspan="2">= Variable selon les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétique et la forme galénique.
- Absorption d'un médicament liquide : augmentée (contact rapide avec la muqueuse intestinale).
- Absorption non modifiée au niveau du grêle distal ou du colon (médicament LP).
- Baisse de la dégradation au niveau de la barrière intestinale.</td></tr>
<tr><td rowspan="7">CONSEQUENCES PHARMACOLOGIQUES</td><td rowspan="2">Composition corporelle</td><td>↗ Masse grasse, ↘ Masse maigre
↗ Volume des organes (rein, cœur, foie)</td><td>↗ Volume de distribution et demi-vie (surtout des médicaments liposolubles)</td></tr>
<tr><td>↗ Volume sanguin circulant et débit cardiaque</td><td>↗ Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire</td></tr>
<tr><td>Modification du métabolisme hépatique</td><td>↗ Débit sanguin hépatique
↗ Stéatose hépatique
Inflammation</td><td>↘ Clairance des médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé
Modification variable des cytochromes P450 et transporteurs
↗ Clairance des médicaments glucurono-conjugués et sulfo-conjugués</td></tr>
<tr><td>Fixation aux protéines</td><td>Dyslipidémie associée</td><td>Modification variable de la fraction libre de certains médicaments</td></tr>
<tr><td>Chirurgie restrictive</td><td>↗ Vitesse de vidange gastrique des liquides
Effet variable sur la vitesse de vidange gastrique des solides</td><td>↗ Vitesse d'absorption des médicaments liquides
Variable pour les médicaments solides</td></tr>
<tr><td>Chirurgie de malabsorption</td><td>↘ Temps de contact avec la muqueuse intestinale
↘ Métabolisme intestinal du médicament</td><td>Effet variable sur la quantité d'absorption</td></tr>
<tr><td>Prescriptions associées après chirurgie</td><td>Modification du pH digestif</td><td>↘ Dissolution des galéniques solides</td></tr>
</table>

GROSSESSE - ALLAITEMENT

- Chez la femme enceinte, un médicament peut être pris **avant que la grossesse soit connue** : il faut alors évaluer les risques liés à cette exposition.
- Si la **grossesse est déjà connue**, il faut décider s'il est nécessaire de continuer le traitement et choisir le médicament le plus adapté pour la mère et l'enfant.
- Tout médicament peut exposer le fœtus à un risque de **tératogénicité** ou de **complications néonatales**, en raison du **passage transplacentaire**. Ce risque impose une évaluation rigoureuse de la **balance bénéfice-risque** avant toute prescription.

Modifications physiologiques lors de la grossesse :
- ↗ Métabolisme hépatique et/ou élimination rénale de certains médicaments (**lamotrigine, lévétiracétam, lithium**…) ➝ suivi.
- ↗ Passage systémique des médicaments par voie cutanée (surtout au niveau des mains) ou en inhalation.
- **Barrière hémato-placentaire** : passage de la plupart des médicaments (sauf de poids moléculaire élevé : **insuline, héparine**…)
- Ne pas sous-traiter la femme enceinte.

Modifications pharmacocinétiques :
- Peuvent entraîner une baisse des concentrations des **médicaments hydrophiles**, fortement **liés aux protéines plasmatiques** ou **éliminés majoritairement par le rein**, exposant ainsi à un risque de **sous-dosage**.
- Médicaments métabolisés par le foie peuvent voir leurs concentrations augmenter ou diminuer selon la voie enzymatique impliquée (augmentation pour les substrats du CYP2C19, diminution pour ceux du CYP3A4).
- Vomissements du premier trimestre peuvent altérer l'absorption digestive.

Seuls les médicaments indispensables doivent être prescrits, en privilégiant ceux dont la sécurité est bien connue (>1000 grossesses traitées). Les traitements chroniques ne doivent pas être arrêtés sans alternative adaptée.

RISQUE SELON LA PERIODE D' EXPOSITION

Période péri-implantatoire		= De la conception jusqu'au 12e jour de grossesse : - Échanges mère-embryon très pauvres. - **Loi du « tout ou rien »** : mort embryonnaire ou absence d'effet. ➝ Ne s'applique pas aux médicaments ou métabolites actif à demi-vie longue.
Période embryonnaire		= Du 13e jour au 56e jour de grossesse : **organogénèse.** - Période de sensibilité maximale aux effets tératogènes : **malformations.** ➝ Dans la population générale : risque spontané de malformation majeure = **2 à 3 %.** **Il n'est pas possible d'affirmer l'absence totale de risque.**
	Risque majeur (↗ x 2 ou plus)	- **Anticancéreux** : **méthotrexate à fortes doses, cyclophosphamide.** - **Acide valproïque** (x 4-5) : anomalie de fermeture du tube neural, craniosténose, hypospadias, cardiopathie, fente faciale, retard de développement. - **Mycophénolate** : anomalie des oreilles, fentes faciales, cardiopathie, micrognathie. - **Rétinoïde** (isotrétinoïne, acitrétine : 30 %) : malformation cardiaque, SNC, oreille, thymus - **Thalidomide**, **lénalidomide** (30-40 %).
	Risque faiblement majoré	- **AVK** : anomalie osseuse (syndrome des épiphyses ponctuées), hypoplasie du nez. - **Carbamazépine** : ↗ faible du risque d'AFTN. - **Lithium** : malformation cardiaque (maladie d'Ebstein). - **Phénytoïne**, **phénobarbital** : fente faciale, malformation cardiaque. - **Méthotrexate** à faible dose : anomalies squelettiques et crânio-faciales. ➝ Diagnostic anténatal fortement conseillé, mais poursuite du traitement possible en l'absence d'alternative thérapeutique.
	Risque mal quantifié	- **Carbimazole** : aplasie du cuir chevelu, atrésie des choanes ou de l'œsophage, anomalie de paroi abdominale. - **Misoprostol** : syndrome de Moebius. - **Topiramate** : fentes facials.
Période fœtale		= De la fin du 2e mois jusqu'à l'accouchement : **croissance, maturation** et **différenciation** des organes. - **Fœtopathie** : mort fœtale in utero, retard de croissance, prématurité, anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (trouble du développement intellectuel, trouble autistique, hémorragie…)
	Médicaments formellement contre-indiqués	- **AINS** (même en prise unique ou par voie cutanée) : risque de fermeture prématurée et complète du canal artériel avec mort in utero, HTAP ou insuffisance cardiaque droite par inhibition de la synthèse de prostaglandine **> 24 SA**, risque d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale. - **IEC/ARA2** : risque d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale, retard d'ossification des os du crâne à partir du 2e trimestre.
Période néonatale	Surveillance adaptée	- **Psychotrope** : neurologique, digestive et respiratoire. - **β-bloquant** (toute forme) : cardiaque, glycémique. - **Antithyroïdien de synthèse** : bilan thyroïdien.
	Mesures préventives	- **Antiépileptique inducteur enzymatique** : administration maternelle de vitamine K1 en fin de grossesse et chez le nouveau-né.

ALLAITEMENT	- Prescrire uniquement les médicaments nécessaires, à faible diffusion lactée, courte demi-vie, et sans métabolites actifs. - Éviter les formes à libération prolongée et très lipophiles. L'administration après la tétée est recommandée.	
	Selon la mère	- **Automédication à proscrire** : toute prise, même en vente libre, doit être validée médicalement. - Éviter les médicaments d'efficacité non démontrée, la consommation des excitants (café, thé, coca-cola…) - Éviter au maximum les associations médicamenteuses. - Signes à surveiller chez le nouveau-né : diarrhée, ictère, hypotonie, somnolence, courbe de poids… - Anticiper le désir d'allaitement en cas de traitement chronique.
	Selon l'enfant	- Selon la prématurité (immaturité métabolique et rénale) ou une pathologie néonatale (déficit G6PD…) - Identifier les interactions possibles avec les médicaments administrés directement au nouveau-né.
	Selon le médicament	➙ Une prise ponctuelle est généralement sans risque. - Données sur le passage dans le lait : allaitement généralement possible si passage **< 1 %.** - Préférer un médicament utilisé en pédiatrie. - En l'absence de données sur le passage dans le lait : privilégier un médicament de faible biodisponibilité (topique, inhalé), à forte liaison aux protéines plasmatiques, de demi-vie courte (à prendre juste après la tétée), sans métabolite actif. - Éviter les médicaments **très lipophiles**, sous **forme retard** ou **à libération prolongée.** - **Sources d'information :** un des 31 centres de **pharmacovigilance** et le **CRAT.**

ENFANT

VOIE D' ADMINISTRATION	Particularités	- Difficultés de la prescription chez l'enfant : • Informations spécifiques dans les RCP souvent limitées. • Formes galéniques pas toujours adaptées. • Population pédiatrique très variée, allant du prématuré à l'adolescent. - Ne pas considérer l'enfant comme un adulte en miniature : il existe des différences importantes dans la façon dont son organisme absorbe, distribue, métabolise et élimine les médicaments. Ces variations peuvent modifier les effets attendus, même avec une posologie ajustée au poids. ➔ Privilégier les médicaments disposant d'une AMM pédiatrique et opter pour des formes adaptées à l'âge. En revanche, les prescriptions hors-AMM augmentent le risque d'effets indésirables chez l'enfant.
	Voie orale	- Chez le nouveau-né (J0-J7) : vidange gastrique lente, pH = 3 à 5 ➙ résorption diminuée. - Chez le nourrisson (J28-M23) : ↘ pH, vidange gastrique rapide ➙ résorption accélérée. ➙ Chez l'enfant **< 6 ans** : privilégier les **formes liquides**. **> 6 ans** : comprimés ou gélules.
	Voie intra-musculaire	- Chez le nouveau-né : à éviter (résorption imprévisible, moindre masse musculaire, risque de lésion du nerf sciatique dans la fesse), ou à la face antéro-latérale de la cuisse si besoin.
	Voie rectale	- En cas de vomissements. - Résorption aléatoire et mal-connue.
	Voie IV	- Privilégiée en néonatalogie : risque d'erreur de dilution, tenir compte du volume mort…
	Voie locale	- **Inhalée** : dispositifs adaptés à l'âge de l'enfant (chambre d'inhalation). - **Cutanée** : passage transcutanée élevée (rapport surface corporelle/poids plus élevé, surtout chez le nouveau-né et le nourrisson), immaturité cutanée chez le prématuré. - **Nasal** : équivaut à une voie intraveineuse ➙ contre-indication des vasoconstricteurs en pédiatrie. - **Ophtalmique** : passage systémique élevé.
DISTRIBUTION	Adaptation thérapeutique	- Adapter la posologie est complexe et ne peut pas simplement se baser sur celle de l'adulte. ➔ Il est préférable d'ajuster les doses en fonction de la surface corporelle (mieux corrélée aux fonctions physiologiques) ou, dans certains cas, du poids (avec une équivalence à la dose adulte au-delà de 50 kg). - L'évaluation des fonctions d'élimination, notamment rénale, doit utiliser des formules pédiatriques spécifiques comme celle de Schwartz, utile pour adapter la dose des médicaments éliminés par les reins. - Médicaments à marge thérapeutique étroite : suivi thérapeutique pharmacologique par dosage des concentrations plasmatiques recommandé.
	- **Masse grasse** beaucoup plus faible chez le nouveau-né : 15 % à terme, 1 % chez le prématuré. - **Eau extracellulaire** augmentée les 1res années de vie : 45 % du poids total. - **Barrière hémato-encéphalique** immature : diffusion dans le LCR et le SNC. - **Liaison aux protéines plasmatiques diminuée** < 1 an : ↗ la fraction libre du médicament. - **Volume de distribution** augmenté chez le nouveau-né et le nourrisson : peut nécessiter une dose unitaire rapportée au poids plus élevé que chez l'adulte.	

ÉLIMINATION	Métabolisme hépatique	= **Immaturité hépatique** à la naissance (accentuée chez le prématuré). - ↗ la demi-vie plasmatique des médicaments à métabolisme hépatique. - Vitesse de maturation variable selon la voie métabolique.
	Élimination rénale	= **Immaturité rénale** à la naissance. - Filtration glomérulaire comparable à l'adulte à l'âge de 2 semaines. - Mécanisme de transport tubulaire efficace à l'âge de 2 mois. ➝ Risque de surdosage pour les médicaments à élimination rénale.
PHARMACO-DYNAMIQUE	Immaturité de l'organe cible	La réponse pharmacologique dépend : - Du **nombre de récepteurs** : ↘ site de liaison de la digoxine chez le nouveau-né… - De la **fonctionnalité des récepteurs.** ➝ Le SNC est particulièrement fragile chez le nouveau-né et le nourrisson, surtout en cas de troubles hydro-électrolytiques (hypocalcémie, hypoglycémie) ou de fièvre.
	Particularités	- **Maturation** et **croissance** : peuvent être affectés par certains médicaments (corticoïdes…) - **Fluoroquinolone** : toxicité articulaire (surtout sur les grosses articulations). - **Rétinoïdes** : épaississement des os longs et ossification des cartilages de conjugaison.
PRESCRIPTION EN PEDIATRIE	Prescription hors AMM	= Pour les médicaments réservés à l'adulte ou sans mention particulière chez l'enfant ➝ associée à un risque supérieur de survenue d'effet indésirable grave. - Recherche de risque réel prouvé chez l'enfant : **RCP** (souvent peu informatif), **publications.** - En l'absence de mention particulière, sans risque réel : prescription possible chez l'enfant. - Choix de la posologie admise par la communauté pédiatrique. - En l'absence de forme galénique pédiatrique : **déconditionnement** (source d'erreur).
	Règles de prescription	- Préférer une adaptation à la **surface corporelle** (mieux corrélée aux fonctions organiques que le poids) : calcul de la surface corporelle selon la taille, le poids et l'âge par la **formule de Boyd** ou par **nomogramme.** - Posologie généralement calculée à partir des recommandations chez l'adulte, de manière proportionnelle (souvent inexacte). ➝ Risque d'imprécision majoré chez le nourrisson < 6 mois.

SUJET ÂGÉ

Sujet âgé = âge **> 75 ans** ou **> 65 ans si poly-pathologique.**
L'âge du patient ne dispense pas d'une éducation thérapeutique.
➝ Population à risque : risque d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux 7 fois supérieur à la population jeune.
Patients polypathologiques, souvent traités par plusieurs médicaments avec un risque d'effets indésirables accru.
L'âge ne contre-indique pas les traitements, mais il en modifie les objectifs et les modalités.

AVANT LA REDACTION DE L' ORDONNANCE	**Avant la rédaction de l'ordonnance : s'informer sur le patient et ses maladies :** • Évaluer l'interférence des **maladies associées** : cardio-vasculaire, rénale, hépatique, neuro-psychiatrique. • Évaluer **l'état somatique** : poids, état nutritionnel, hydratation, fonction rénale. • Évaluer **l'état cognitif** et du **contexte social** (isolement) à risque de mauvaise observance. • Rechercher les **interactions** dans la liste des médicaments réellement pris par le patient (dont l'automédication). • Vérifier la bonne compréhension des modalités d'administration et d'adaptation du traitement par le malade. - Les **objectifs thérapeutiques** doivent être définis avec le patient, partagés avec les soignants et les aidants. - Il est essentiel de disposer d'une **liste complète des traitements** réellement pris, incluant **l'automédication**. - Il faut s'assurer que le **patient comprend son traitement**, qu'il peut le **gérer** seul, ou organiser une prise sécurisée avec l'entourage. - Les coordonnées de tous les intervenants et de la personne de confiance doivent être disponibles.
LORS DE LA REDACTION DE L' ORDONNANCE	**Lors de la rédaction : maîtriser, personnaliser et optimiser le traitement** - S'assurer de la **nécessité de la prescription** médicamenteuse et de l'absence d'alternative non médicamenteuse. - Comparer le risque d'accident iatrogène ou de retentissement sur la qualité de vie au bénéfice attendu : ↗ de la fréquence de certains effets indésirables (toxicité digestive des AINS, tendinopathie sous fluoroquinolone…), ↘ de l'efficacité de certains médicaments (carvédilol > 70 ans, thrombolyse d'un IDM > 75 ans…) - **Limiter la polymédication** : privilégier des médicaments traitant plusieurs maladies, hiérarchiser les indications. - Privilégier les médicaments ayant le **meilleur rapport bénéfice/risque** et les plus connus chez les sujets âgés. - Ne pas prescrire de médicament d'efficacité discutable ou non prouvée (« proposé dans », « utilisé dans » ou « traitement symptomatique de » dans le RCP, SMR faible ou insuffisant). - Tenir compte de la **pharmacocinétique** des médicaments : voie et demi-vie d'élimination, degré de fixation à l'albumine plasmatique, existence de métabolites actifs, principales interactions. - **Adapter la posologie** des médicaments prescrits : à l'insuffisance rénale (formule de Cockroft et Gault), à l'insuffisance hépatique, début à faible dose et augmentation progressive des doses (« *start low, go slow* »)… - **S'assurer de l'administration aisée** des médicaments : adapté à un trouble de déglutition (écrasement) ou du comportement (flacon à ouverture sécurisée), limiter le nombre et les horaires d'administration, utilisation d'un pilulier. - La **prescription doit être claire, lisible et compréhensible**, et le patient (ou son entourage en cas de troubles cognitifs) doit être informé des modalités, bénéfices et risques du traitement. - L'âge n'exclut pas **l'éducation thérapeutique**, qui peut s'adresser aussi aux aidants. - La **surveillance** doit être définie dès le début, notamment pour les traitements à marge thérapeutique étroite ou récents.

	- Tout **nouveau traitement** doit être communiqué à l'ensemble des professionnels impliqués. - **Démarche et outils de prévention des EIM :** ➙ Alertes du réflexe iatrogénique. ➙ Conciliation médicamenteuse : PMI, PMO. ➙ Outil STOPP-START. ➙ Revue de morbi-mortalité (RMM). ➙ Comité de retour d'expérience (CREX).
CONSULTATIONS ULTERIEURES	Le suivi thérapeutique doit être **personnalisé** à chaque consultation : • **Réévaluer** systématiquement la pertinence de chaque médicament lors du renouvellement d'ordonnance. • En cas d'inefficacité, envisager une **mauvaise observance**. • Une pathologie intercurrente peut justifier l'arrêt temporaire ou définitif d'un traitement. • Un nouveau symptôme peut traduire un effet indésirable autant qu'une nouvelle maladie. • Tout changement de mode ou lieu de vie doit conduire à réévaluer la prise en charge médicamenteuse.

INSUFFISANCE RÉNALE

DEFINITION		- Patients souvent **âgés** et **polypathologiques**, prennant en moyenne **8 médicaments par jour.** - Particulièrement exposés aux effets indésirables liés aux interactions, à l'accumulation de médicaments et à la néphrotoxicité, des risques qui augmentent avec la sévérité de l'insuffisance rénale. - Chez les **patients à risque** (diabétiques, hypertendus, âgés, obèses…) : essentiel d'estimer régulièrement la fonction rénale, en particulier avant toute prescription de médicament éliminé par le rein ou potentiellement néphrotoxique.
GRAVITE		- Calcul du DFG par la **formule de Cockroft et Gault** : imprécise (surtout chez le sujet âgé ou obèse) mais utilisée comme référence pour l'adaptation posologique (seule mentionnée dans les RCP). ➙ En cas de travaux disponibles avec une autre formule (MDRD, **CDK-EPI**) : à privilégier. - Évaluation clinique : **volume extracellulaire**, notamment mesure du **poids.**
EFFET PHARMACOCINETIQUE	Biodisponibilité	- **Alcalinisation du pH gastrique** : ↘ absorption de certains médicaments. - Impact sur la fonction hépatique : **diminue l'effet de 1er passage hépatique** (↗ biodisponibilité) mais peut également diminuer le taux de liaison aux protéines (↗ effet de passage hépatique).
	Distribution	- **Œdème/ascite** : ↗ du volume de distribution des agents à faible volume de distribution (substances **hydrosolubles** ou **fortement liées aux protéines**) ➙ ↘ concentration plasmatique. - **Déshydratation/fonte musculaire** : ↘ du volume de distribution ➙ ↗ concentration plasmatique. - **Modification de la liaison aux protéines** (principalement diminution par accumulation de substances en cas d'insuffisance rénale avancée) ± baisse de la concentration d'albumine : ↗ la fraction libre, peut modifier l'élimination hépatique et/ou rénale. ➙ Les effets de l'insuffisance rénale sur la distribution sont difficiles à prévoir.
	Transformation	- Altération du métabolisme hépatique des médicaments, en modifiant l'activité des enzymes (cytochromes, glucuronidation, acétylation) sous l'effet des **toxines urémiques**. - ↘ de 50 % de l'expression protéique du **cytochrome P450**. - ↘ de 20 % de la **glucuroconjugaison** (par ↘ de la clairance des glucuronides).
	Élimination rénale	- **Baisse de la filtration glomérulaire** (variable selon la taille et la charge des molécules, ou la liaison aux protéines) : augmente la demi-vie d'élimination des médicaments à élimination rénale. - **Sécrétion/réabsorption tubulaire.**
ADAPTATION	IRC	- **Diminution** des doses : surtout en cas de substance à index thérapeutique étroit et à demi-vie courte. - **Espacement** des doses : surtout en cas de substance à index thérapeutique large et à demi-vie longue. ➙ Les 2 types d'adaptation peuvent être nécessaires.
	IRA	➙ En cas d'IRA, la prévision des effets sur les substances administrées est plus difficile, même après évaluation de la fonction rénale (créatininémie non fiable en aigu). - Adaptation des doses compliquées : à adapter selon le **monitorage de la concentration plasmatique** des médicaments (si disponible).
NEPHROTOXICITE MEDICAMENTEUSE	FdR	- Facteurs liés au patient : **maladie rénale, insuffisance rénale aiguë** ou **chronique** ➙ risque accru de surdosage, ischémie tissulaire rénale préalable, production exagérée de dérivés radiculaires en réponse à l'exposition à un néphrotoxique. - Facteurs induits par la maladie rénale chronique : **trouble hydro-électrolytique** (hypokaliémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypomagnésémie), **troubles acido-basiques** (urines acides ou basiques), **hypoalbuminémie.**
	Prévention	- Correction des troubles de volémie et hydro-électrolytiques, alcalinisation des urines. - Adaptation des doses à l'insuffisance rénale. - Surveillance de la fonction rénale, du sédiment urinaire et/ou du taux plasmatique de médicament. - Réévaluer régulièrement la pertinence de la prescription.

	Principales classes néphro-toxiques	- Anti-infectieux : **aminoside** (toxicité tubulaire), **amphotéricine B** (toxicité tubulaire, vasoconstriction), **ténofovir, cidofovir, adéfovir** (toxicité tubulaire, tubulopathie), **aciclovir** (précipitation intra-tubulaire), **indinavir, atazanavir** (lithiase), **ciprofloxacine** (immuno-allergique, précipitation), **β-lactamine** (immuno-allergique). - Anti-cancéreux : **sels de platine** (toxicité tubulaire), **ifosfamide** (toxicité tubulaire, tubulopathie), **mitomycine C, gemcitabine** (MAT), **méthotrexate** (précipitation intra-tubulaire), **anti-angiogénique** (toxicité glomérulaire, MAT). - Analgésique : **AINS** (perturbation hémodynamique, immuno-allergique, glomérulopathie), **combinaisons d'antalgiques** (toxicité tubulo-interstitielle à long terme). - Immunosuppresseur : **ciclosporine, tacrolimus** (toxicité vasculaire et tubulo-interstitielle). - Biphosphonate : **pamidronate** (glomérulopathie), **zolédronate** (toxicité tubulaire). - **IEC/ARA2** (perturbation de l'hémodynamique rénale). - **Produit de contraste iodé** (toxicité tubulaire). - **IPP** (néphropathie immuno-allergique, trouble hydro-électrolytique). - **Hydroxy-ethylamidon** HES (toxicité tubulaire).
	Points de vigilance	**- 50 % des effets indésirables graves d'origine iatrogène** sont liés à une mauvaise prise en compte de la fonction rénale. - **Adapter les doses** en fonction de la fonction rénale, notamment pour les médicaments à **marge thérapeutique étroite** (surveiller les concentrations plasmatiques). - **Pharmacodynamie modifiée** : à dose égale, certains médicaments peuvent être **plus puissants** et **moins bien tolérés** (ex. : bêta-bloquants, morphiniques, benzodiazépines, antiviraux…) - **Hyperkaliémie fréquente** : peut **majorer le risque** lié à certains traitements (antialdostérones, digitaliques, anti-arythmiques, inhibiteurs du système rénine-angiotensine…)
CONCLUSION		- Toute prescription chez un patient atteint de MRC doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la **balance bénéfice/risque**. - Les prescripteurs doivent être vigilants face au risque de **néphrotoxicité**, qui peut accélérer l'aggravation de la maladie rénale. - Une atteinte rénale aiguë peut être partiellement réversible, voire irréversible, et mener à une **dialyse précoce**, avec un impact négatif sur le pronostic.

MALADIE HÉPATIQUE

ROLE DU FOIE			= Biotransformation des **médicaments liposolubles** afin de favoriser leur élimination : - **Phase I** : **système enzymatique des mono-oxygénases** à **cytochrome P450 ➝ métabolite intermédiaire.** - **Phase II** : **conjugaison, acétylation**… **➝ métabolite hydrosoluble**. ➝ Les capacités des systèmes enzymatiques de phase I et II sont déterminés génétiquement (variabilité inter-individuelle) et peuvent être stimulé ou inhibé par des médicaments ou toxiques. ➝ Les systèmes de défense du foie contre les agressions sont altérés par la dénutrition ou l'insuffisance hépatocellulaire.
EFFET PHARMACOCINETIQUE	Métabolisation		- ↘ Débit sanguin hépatique et shunts porto-caves ➝ **↘ de l'effet de 1er passage hépatique** : ↗ de concentration des médicaments à fort effet de 1er passage hépatique. - ↘ Métabolise hépatique : ↘ l'efficacité des médicaments administrés sous forme de pro-drogues (peu d'incidence en pratique : famciclovir, certains IEC…)
		Médicaments à fort effet de 1er passage hépatique	➝ Diminuer la posologie en cas d'insuffisance hépato-cellulaire - **Inhibiteur calcique** - **Anxiolytique** - **Morphine** - **β-bloquant** - **Antiparkinsonien** - **Statine (fluvastatine, lovastatine)** - **Antidépresseur** - **Cisapride** - **Sumatriptan** - **Antipsychotique** - **Hypnotique**
	Transport		- Baisse de synthèse de l'albumine : **↗ fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines et donc d'une possible augmentation de l'effet thérapeutique.**
	Hépatotoxicité des médicaments		- Déplétion en glutathion : **risque d'hépatotoxicité augmenté** pour certains médicaments.
		Médicament à hépatotoxicité élevée en cas de cirrhose	- **AINS** - **Azathioprine** - **Valproate** - **Antituberculeux** - **Paracétamol** - **Vitamine A** - **Antirétroviraux (VIH)**
ADAPTATION			- Il n'existe pas de score continu pour ajuster précisément les doses de médicaments fortement métabolisés par le foie. - L'adaptation repose principalement sur le **score de Child-Pugh**. À partir du **stade B,** l'insuffisance hépatique est considérée comme sévère, nécessitant une grande prudence lors des prescriptions. - Les médicaments à **marge thérapeutique étroite** et à relation concentration-effet peuvent bénéficier d'un **suivi thérapeutique pharmacologique** pour ajuster la posologie.
	Hépatopathie aiguë		- Si le taux de facteur V est inférieur à 20–30 %, la **transplantation hépatique** doit être envisagée dès l'apparition d'une encéphalopathie, symptôme clé dans cette décision urgente et critique. - Éviter les médicaments à risque de favoriser ou d'induire en **encéphalopathie** : morphinique, psychotropes sédatifs. - Éviter les médicaments à risque d'aggraver l'hépatopathie : paracétamol…

	Hépatopathie chronique		- Éviter les médicaments **sédatifs** (risque d'encéphalopathie à posologie habituelle) : psychotropes (notamment benzodiazépines), morphiniques. - Éviter les médicaments **néphrotoxiques** : prévention du syndrome hépato-rénal.
PRESCRIPTION	Insuffisance hépato-cellulaire	Hépatopathie aiguë	→ Arrêt de toute médication non vitale pour le malade. - Si nécessité de traitement anticoagulant : **arrêt de l'AVK** et relai par **héparine.**
		Cirrhose	- Contre-indication formelle : . **AINS.** . **Aminoside** en cas d'ictère. - Contre-indication relative : **colchicine.**
	Maladie hépatique chronique sans insuffisance hépato-cellulaire		- **Hépatite chronique fibrosante** : • Contre-indication aux **AINS.** • Éviter les traitements par vitamine A. • Surveillance rapprochée en cas de traitement par azathioprine, antituberculeux ou antirétroviraux. → Aucune autre contre-indication.
	Adénome hépatique ou adénomatose hépatique		- Contre-indication : **œstrogènes, androgènes, stéroïdes anabolisants.**

DECISION MEDICALE PARTAGEE

MODELE DE DECISION MEDICALE PARTAGEE	La prise de décision partagée repose sur un **échange réciproque** : le médecin fournit les données scientifiques disponibles, tandis que le patient exprime ses valeurs et préférences. Une délibération conjointe permet ensuite d'aboutir à une **décision commune**. Ce modèle se distingue : - Du **modèle paternaliste** (le médecin décide seul). - Du **modèle informatif** (le patient décide seul après information).
OUTILS D'AIDES A LA DECISION	Le médecin peut utiliser des aides à la décision (dépliants, sites internet, vidéos…) pour : - Expliquer clairement la décision à prendre. - Présenter les options disponibles avec leurs bénéfices et risques. - Aider le patient à exprimer ses valeurs. - Faciliter le processus décisionnel partagé.
SITUATIONS CLINIQUES	La décision médicale partagée est moins adaptée dans certaines situations, notamment : - En **urgence vitale**. - Lorsque le **traitement est indispensable** ou formellement contre-indiqué. - Lorsqu'une **option s'impose clairement** par sa balance bénéfice-risque nettement supérieure.

CONSULTATION PRE-ANESTHESIQUE

CADRE LEGAL	- **Obligatoire** avant tout **acte avec anesthésie** (générale ou locorégionale) — décret du 5 décembre 1994. - En cas d'intervention programmée, elle doit être réalisée **au moins 48 heures avant** par un médecin anesthésiste-réanimateur. - **Ne remplace pas la visite pré-anesthésique** obligatoire le jour de l'intervention (décret du 20 octobre 2018).
OBJECTIFS	- **Évaluation clinique** : interrogatoire, examen physique, examens complémentaires si besoin. - Évaluation des risques péri- et post-opératoires (ex. : complications, transfusion, allergie, antibioprophylaxie…) - **Adaptation du traitement** habituel du patient en vue de l'intervention. - Définition de la stratégie anesthésique et post-opératoire (type d'anesthésie, surveillance, gestion de la douleur, hospitalisation…) - Information claire et adaptée au patient, accompagnée si nécessaire de documents explicatifs. - Anticipation des ajustements thérapeutiques nécessaires.
TRAÇABILITE	Tous les éléments recueillis sont consignés dans le **dossier d'anesthésie**, intégré au **dossier médical du patient**.
PRINCIPES DU JEUNE PRE-ANESTHESIQUE	**- Objectif du jeûne :** Réduire le **risque d'inhalation** bronchique du contenu gastrique lors de l'anesthésie. Recommandé même en cas d'anesthésie locorégionale, pour anticiper un éventuel recours à une anesthésie générale. - **Durées recommandées chez l'adulte :** **6 heures de jeûne** pour les aliments **solides** (repas léger). **2 heures** pour les liquides « **clairs** » (eau, thé, café…) Les traitements habituels peuvent être pris avec un verre d'eau jusqu'à 2 heures avant l'intervention. **- Tabac et anesthésie :** **Arrêt du tabac au moins 2 heures** avant l'anesthésie (réduction du risque de bronchospasme). Le tabagisme actif augmente la morbidité post-opératoire et ralentit la cicatrisation. Un **arrêt 3 semaines** avant l'intervention permet de réduire significativement les complications péri-opératoires.

DÉPENDANCE MÉDICAMENTEUSE : INDICATIONS ET PRINCIPES DU SEVRAGE

- **Contexte** : sevrage médicamenteux est **l'arrêt d'une substance**, provoquant des signes souvent contraires à ses effets habituels. Il peut être thérapeutique (dans un cadre de dépendance ou mésusage, avec accompagnement global) ou non planifié.
- On distingue **deux formes de dépendance** : . Physique : pour éviter le manque.
. Psychique : pour apaiser une tension ou rechercher du plaisir.
- La prescription de médicaments à risque doit inclure une **évaluation des facteurs de dépendance, un repérage des mésusages, et une réévaluation régulière** de l'indication au renouvellement.

MODALITES DU SEVRAGE	Il peut se faire en **ambulatoire ou en hospitalisation**, selon les cas. Il peut être : - **Lent**, avec réduction progressive des doses (notamment pour les benzodiazépines, parfois avec substitution). - **Rapide**, selon la substance et le contexte clinique.
TRAITEMENTS	- **Traitement symptomatique** (selon les symptômes présents) : Antalgique, antispasmodique, anxiolytique, anti-nauséeux, anti-diarrhéique. - **Traitement de substitution** : Tabac : Substitution nicotinique, alcool : Benzodiazépines (prévention du delirium tremens et autres symptômes aigus), benzodiazépines : Substitution par des molécules à demi-vie longue pour éviter un sevrage brutal, opiacés : Substitution (ex. méthadone, buprénorphine) dans une approche globale (médicale, sociale, psychologique). - **Objectifs** : . Prévenir le syndrome de sevrage. . Gérer le craving. . Favoriser une sortie de l'addiction.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

INTERACTION PHARMACODYNAMIQUE	= Modification de la **réponse pharmacologique** ou **des effets indésirables** de médicaments agissant sur la même cible ou la même fonction physiologique : les concentrations plasmatiques des médicaments reste inchangées. - Risque d'effet indésirable additif. - Augmentation (synergie additive ou potentialisation) ou diminution (antagonisme) de l'effet thérapeutique.		
	Interaction recherchée		- **Antibiotiques** : effet synergiste ou antagoniste. - **Antihypertenseurs** : associations synergistes.
	Interaction délétère	Antagonisme	- **Agoniste dopaminergique antiparkinsonien** et **neuroleptique** (dont anti-émétique). - **Antihypertenseurs** (β-bloquant, diurétique, IEC/ARA2) et **AINS.**
		Majoration du risque d'effet indésirable	- **Antiagrégant, AINS** et **anticoagulant** : risque hémorragique majoré. - **AINS** et **autre médicament néphrotoxique** : risque d'atteinte rénale majoré. - Association à risque de torsade de pointes (par allongement du QT) : **anti-arythmique de classe Ia et III**, **neuroleptiques**, **méthadone**, **dompéridone**… - Association de médicaments hyperkaliémiants : **héparine, cotrimoxazole, IEC/ARA2, AINS, ciclosporine, tacrolimus.** - Association de médicaments vasoconstricteurs : **α-mimétique** et **dérivés ergotés.** - Association de médicaments agissant sur la transmission sérotoninergique : **IMAO, antidépresseur ISRS, tramadol, linézolide.**
INTERACTION PHARMACOCINETIQUE	= Modification de la pharmacocinétique d'un médicament par un autre médicament : modifie la concentration plasmatique du médicament (augmentation ou diminution).		
	Absorption	Modification du pH	= **Anti-acides** et **anti-sécrétoires** (**anti-H2, IPP**) : ↘ l'acidité gastrique. - ↘ Absorption : **kétoconazole, itraconazole, atazanavir, inhibiteur de tyrosine-kinase, mycophénolate.** - ↗ Absorption : **ralrégravir** (antirétroviral).
		Blocage de l'absorption	= **Résine chélatrice**, **pansement gastrique**, **sels de fer** ou de **calcium**, **charbon**, **argile** : diminution de la résorption des médicaments. - Chélation par sels de calcium : **biphosphonates**, **fluoroquinolones**, **cyclines.** - Chélation par sels de fer : **hormones thyroïdiennes.** ➔ Respecter un délai **≥ 2 h** entre la prise de ces substances et d'autres médicaments.
		Modification de la clairance pré-systémique	= **Effet de 1er passage intestinal** : - **Cytochromes P450 3A4 et 3A5**. - **Glycoprotéines P** (PgP) : protéines d'efflux au pôle apical limitant l'absorption de certains médicaments) situés au niveau des entérocytes. ➔ Inhibiteur du CYP 3A4 ou de la PgP : ↗ la concentration des substrats.

	Inhibiteur	Substrats
Inhibition du CYP 3A4	- **Pamplemousse**	- **Antirétroviraux** - Certaines **statines** - Certains **immunosuppresseurs** - **Carbamazépine**
Inhibition de la PgP	- **Amiodarone** - **Télithromycine** - **Clarythromycine** - **Quinidine** - **Ciclosporine** - **Ritonavir** - **Dronédarone** - **Vérapamil** - **Iraconazole**	- **Colchicine** - **Ciclosporine** - **Dabigatran** - **Digoxine** - **Tacrolimus** - **Vinca-alcaloïdes**

Liaison protéique	= Modification transitoire de la concentration du médicament déplacé. - Sans conséquence clinique dans la majorité des cas (sauf **lidocaïne** par voie IV).
Élimination rénale	= Modification de l'élimination rénale par modification du pH urinaire ou compétition au niveau de la sécrétion tubulaire. - Concerne les médicaments à élimination rénale forte : **digoxine**, **lithium**, **méthotrexate.** ➜ Réabsorption rénale du **lithium** : ↗ par **AINS, IEC** et **ARA2.** ➜ Élimination rénale du **méthotrexate** : ↘ par **AINS, IPP, ciprofloxacine** et **pénicilline.**

Métabolisme hépatique par les CYP 450

= Système enzymatique exprimé par les entérocytes et le foie : oxyde **95 %** des médicaments.
- **Inhibition** = phénomène rapide, dose-dépendante : ↗ la concentration plasmatique du substrat.
- **Induction** = phénomène retardé en **10 à 15 jours**, dose-dépendant : ↘ la concentration plasmatique du substrat.
➜ Les principales substances inductrices sont généralement peu spécifiques d'un cytochrome P.

Effet positif	- **Boost pharmacologique** des inhibiteurs de protéase par le ritonavir.	
Risque de sous-dosage	= Prescription d'un **inducteur du CYP3A4** avec un substrat.	
	Sous rifampicine	- **Corticoïdes** : ↗ posologie de 30 à 50 %. - **Contraception hormonale** : risque d'inefficacité. - **Inhibiteurs de protéase anti-VIH** : contre-indiqué. - **Imidazolé antifongique** : risque d'inefficacité.
Risque de surdosage	= Risque surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite : - **Ergotisme** : dérivé de l'ergot de seigle. - Torsade de pointe : **pimozide, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, ébastine.** - Néphrotoxicité **: ciclosporine, tacrolimus.** - Dépression respiratoire : **triazolam, midazolam, méthadone, oxycodone.** - Toxicité musculaire : **simvastatine, atorvastatine.** - Cytotoxicité : **alcaloïdes de la pervenche.**	

CYP	**Inhibiteurs**	**Inducteurs**	Substrats
1A2	Ciprofloxacine Enoxacine Eluvoxamine	Fumée du tabac	Clozapine Théophylline
2C8	Gemfibrozil	**Antiépileptiques** : - **Carbamazépine** - **Phénobarbital** - **Phénytoïne** **Anti-infectieux** : - **Rifampicine** ++ - Rifabutine - Griséofulvine **Antirétroviraux** : - Efavirenz - Névirapine **Modafinil** **Millepertuis** ++	Répaglinide
2C9	Amiodarone Fluconazole		Phénytoïne Warfarine, acénocoumarol
2D6	Fluoxétine, paroxétine Quinidine		Codéine Métoprolol Flécaïnide Propafénone
3A4	**Antifongique azolé** : kétoconazole, itraconazole, miconazole, posaconazole, voriconazole **Antirétroviraux** : ritonavir **Macrolide** : clarithromycine, érythromycine, josamycine, télithromycine (sauf **azithromycine** et **spiramycine**) **Amiodarone** **Diltiazem** et **vérapamil** **Jus de pamplemousse**		**Anticancéreux** : inhibiteur de tyrosine-kinase, bortézomib, docétaxel, vinca-alcaloïdes **Antiparasitaires** : halofantrine, luméfantrine **Benzodiazépine** : midazolam, triazolam, zolpidem **Dérivé de l'ergot de seigle** : ergotamine **Immunosuppresseur** : **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus** **Morphinique** : alfentanyl, fentanyl, méthadone, oxycodone **Oestroprogestatif** et **progestatif** **Statine** : atorvastatine, simvastatine Avanafil, vardénafi Pimozide **Quinidine** **Rivaroxaban** **Carbamazépine** **Colchicine**

SITUATIONS A RISQUE	AVK	- **Surveillance de l'INR** à l'introduction d'un nouveau médicament (notamment d'un antibiotique, surtout fluoroquinolone, macrolide, cycline et cotrimoxazole). - Contre-indication : **miconazole, millepertuis, phénylbutazone.** - Précaution avec **AINS** et **aspirine.**
	ADO	- **Rivaroxaban** et **apixaban** (substrat du CYP3A4) : interaction avec les inducteurs et inhibiteurs. - **Dabigatran** (substrat de PgP) : contre-indication = **ciclosporine**, **dronédarone**, **itraconazole**, **tacrolimus.**
	Statine	- **Atorvastatine** et **simvastatine** (substrat du CYP3A4) = risque de **toxicité musculaire** en cas d'inhibiteur enzymatique : macrolide (sauf azithromycine et spiramycine), acide fusidique, antifongique azolé, inhibiteur de protéase, jus de pamplemousse.
	Niveaux de contrainte	- **Contre-indiqué** : association à ne pas prescrire. - **Déconseillé** : association à éviter, sauf en l'absence d'alternative, sous surveillance étroite. - **Précaution d'emploi** : association possible en renforçant la surveillance (clinique, biologique, EC, mesure des concentrations plasmatiques) afin d'adapter les posologies. - **À prendre en compte** : simple majoration du risque additif d'effets indésirables.